



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 38 538.2

Anmeldetag: 06. August 2001

Anmelder/Inhaber: FAUSTUS FORSCHUNGS CIE
TRANSLATIONAL CANCER RESEARCH GMBH,
04109 Leipzig/DE

Bezeichnung: Tumorstimmende Lanthanverbindungen

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

GRÜNECKER KINKELDEY STOCKMAIR & SCHWANHÄUSSER

ANWALTSSOZIELTÄT



GKS & S MAXIMILIANSTRASSE 58 D-80538 MÜNCHEN GERMANY

RECHTSANWÄLTE LAWYERS

MÜNCHEN
DR. HELMUT EICHMANN
GERHARD BARTH
DR. ULRICH BLUMENRÖDER, LL.M.
CHRISTA NIKLAS-FALTER
DR. MAXIMILIAN KINKELDEY, LL.M.
SONJA SCHÄFFLER
DR. KARSTEN BRANDT
ANJA FRANKE, LL.M.
UTE STEPHANI
DR. BERND ALLEKOTTE, LL.M.
DR. ELVIRA PFRANG, LL.M.

PATENTANWÄLTE EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

MÜNCHEN
DR. HERMANN KINKELDEY
PETER H. JAKOB
WOLFHARD MEISTER
HANS HILGERS
DR. HENNING MEYER-PLATH
ANNELE EHNOLD
THOMAS SCHUSTER
DR. KLARA GOLDBACH
MARTIN AUFENANGER
GOTTFRIED KLITZSCH
DR. HEIKE VOGELSANG-WENKE
REINHARD KNAUER
DIETMAR KUHLE
DR. FRANZ-JOSEF ZIMMER
BETTINA K. REICHELT
DR. ANTON K. PFAU
DR. UDO WEIGELT
RAINER BERTRAM
JENS KOCH, M.S. (J of PA) M.S.
BERND ROTHAEHEL
DR. DANIELA KINKELDEY
DR. MARIA ROSARIO VEGA LASO
THOMAS W. LAUBENTHAL

PATENTANWÄLTE EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

BERLIN
PROF. DR. MANFRED BÖNING
DR. PATRICK ERK, M.S. (MIT) *
* PATENTANWALT

KÖLN
DR. MARTIN DROPMANN

CHEMNITZ
MANFRED SCHNEIDER

OF COUNSEL PATENTANWÄLTE

AUGUST GRÜNECKER
DR. GUNTER BEZOLD
DR. WALTER LANGHOFF

DR. WILFRIED STOCKMAIR
(-1996)

IHR ZEICHEN / YOUR REF.

UNSER ZEICHEN / OUR REF.

P 33012-00989/hm

DATUM / DATE

03.08.01

Tumorhemmende Lanthanverbindungen

FAUSTUS FORSCHUNGS CIE.
Translational Cancer Research GmbH
Grimmaische Str. 2-4
04109 Leipzig

Tumorhemmende Lanthanverbindungen

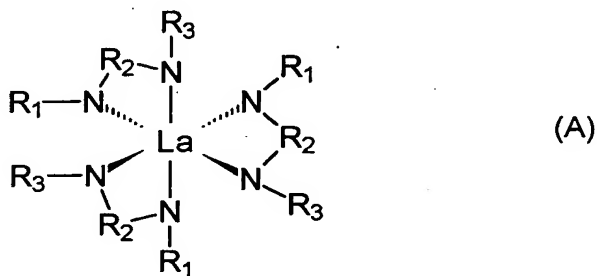
Die vorliegende Erfindung betrifft Lanthanverbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die eine hohe Wirksamkeit zur Behandlung von Krebserkrankungen aufweist.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R eine Gruppe der allgemeinen Formel (A) ist



worin

R_1 und R_3 $C_1 - C_{10}$ -Alkyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, $C_2 - C_{10}$ -Alkenyl, $C_6 - C_{14}$ -Aryl, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist;

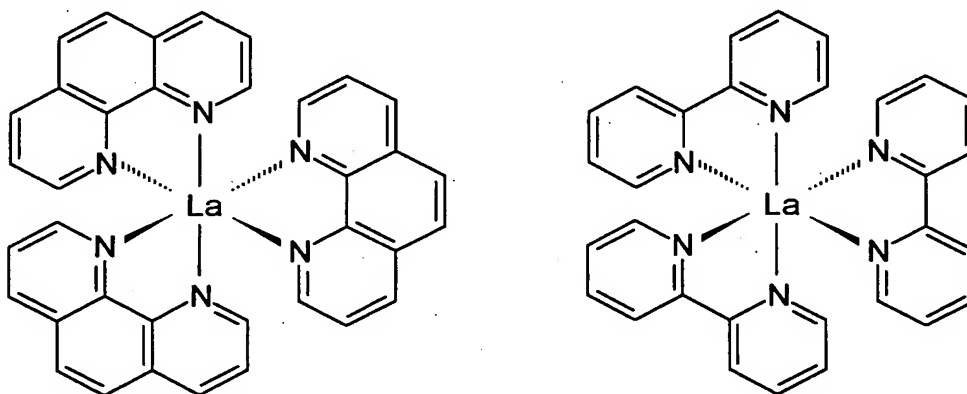
R_2 $C_1 - C_6$ -Alkylen, $C_3 - C_6$ -Cycloalkylen, $C_2 - C_6$ -Alkenylen, $C_6 - C_{14}$ -Arylen oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist;

und R_1 und R_2 , oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;

und

Y ein Metallhalogen, ein Halogen, ein Pseudohalogen, HCO_3 oder $\text{R}'\text{COO}$, worin R' $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_2 - \text{C}_6$ -Alkenyl oder Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist.

In bevorzugten Ausführungsformen kann die Gruppe R der allgemeinen Formel (A) aus



gewählt werden.

R_1 und R_3 sind bevorzugt $\text{C}_1 - \text{C}_5$ Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl oder Propyl. Ferner sind R_1 und R_3 bevorzugt Cyclobutyl, Cyclopropyl oder $\text{C}_2 - \text{C}_5$ -Alkenyl, insbesondere Ethenyl, Propenyl oder Butenyl. Weiterhin können R_1 und R_3 Benzyl oder Pyridyl sein.

R_1 und R_3 können durch Methyl, Ethyl oder Propyl substituiert sein, insbesondere wenn R_1 und R_2 , oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden.

R_2 ist bevorzugt $\text{C}_1 - \text{C}_5$ Alkylen, insbesondere Methylen, Ethylen oder Propylen. Ferner ist R_1 und R_3 bevorzugt Cyclobutylene, Cyclopropylene oder $\text{C}_2 - \text{C}_5$ -Alkenylene, insbesondere Ethenylene, Propenylene oder Butenylene. Weiterhin kann R_2 Benzylene oder Pyridylene sein.

R_2 kann durch Methyl, Ethyl oder Propyl substituiert sein, insbesondere wenn R_1 und R_2 oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden.

Weiterhin ist Y in der allgemeinen Formel (I) bevorzugt SCN.

Ferner wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch ein Arzneimittel gelöst, das die erfindungsgemäße Verbindung enthält. Die erfindungsgemäße Verbindung kann zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

Im folgenden wird das Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, genauer beschrieben.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wird vor allem intravenös, aber auch intramuskulär, intraperitoneal, subkutan oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

Das Arzneimittel wird nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die erfindungsgemäße Verbindung als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt wird. Enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischung 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann in jeder geeigneten Formulierung angewandt werden unter der Voraussetzung, dass die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffpegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Drageé, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Suspension sein.

Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält und deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine

Einzelndosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer drittel oder einer viertel Tagesdosis entspricht. Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, bevorzugt 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.

Die therapeutische Verabreichung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die Arzneimittel nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Verbindungen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen

Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten Drageés, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Laktose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, dass er eine verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protahierung oder Retardierung erreicht wird. Gelatinekapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wässrige Suspensionen können Suspensionsmittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragantgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Lactose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die erfindungsgemäße Verbindung in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspensionsmitteln, z.B. den oben genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Tragantgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

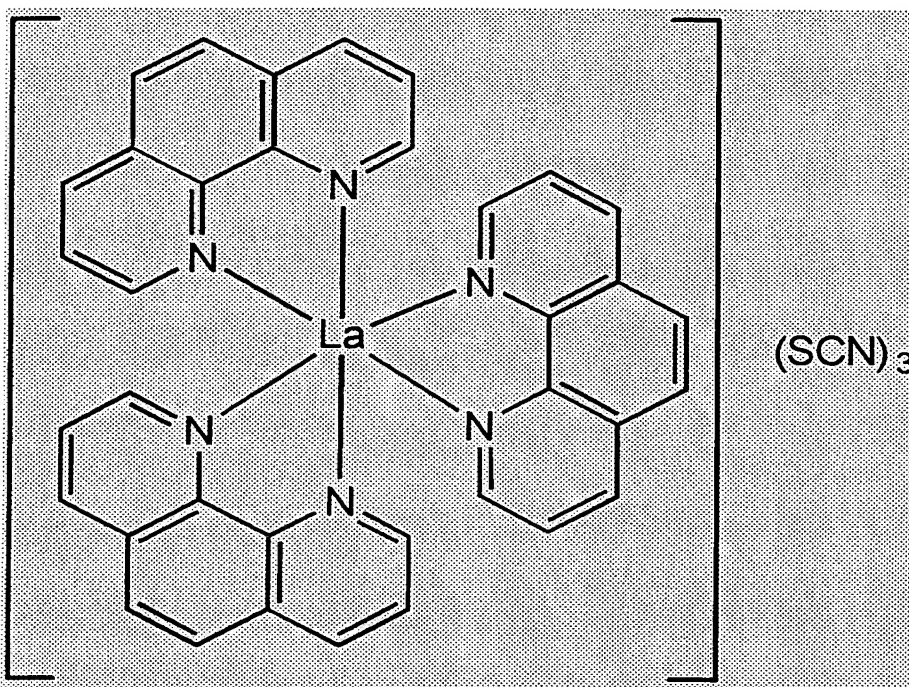
Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare, wässrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Synthese von [Tris(1,10-phenantrolin)lanthan(III)]trithiocyanat



Die Herstellung von [Tris(1,10-phenantrolin)lanthan(III)]trithiocyanat erfolgt durch Vereinigung von Lanthantrichloridhexahydrat ($\text{LaCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) in 0,05 M ethanolischer Lösung mit Kaliumthiocyanat (KSCN) in 0,053 M ethanolischer Lösung in einem molaren Verhältnis von 1:4. Nach Abfiltrieren des entstehenden Kaliumchlorid-Niederschlags wird das Filtrat langsam unter Rühren zu einer 0,1 M ethanolischen 1,10-Phenatrolinmonohydrat-Lösung getropft. Das dabei entstehende feinkristalline Produkt wird filtriert, mehrmals mit Ethanol gewaschen und im Vakuum über Calciumsulfat getrocknet.

Beispiel 2

Tumorhemmende Aktivität von [Tris(1,10-phenantrolin)lanthan(III)]trithiocyanat

Im 48 h-Sulforhodamin B-Assay an über 50 humanen Tumorzelllinien wurde eine gute Wirksamkeit mit folgenden Kennwerten festgestellt:

mittlere GI ₅₀ :	1,29 µmol/l	1,10 µg/ml
mittlere TGI:	13,2 µmol/l	11,3 µg/ml
mittlere LC ₅₀ :	55,0 µmol/l	46,9 µg/ml

Überdurchschnittliche Aktivitäten wurden hierbei insbesondere an einigen Melanom- und Nierenzellkarzinom-Zelllinien beobachtet.

Im Propidiumiodid-Assay an 13 humanen Tumorexografts und 10 humanen Tumorzelllinien ebenfalls eine gute tumorhemmende Aktivität mit folgenden Kennwerten:

mittlere IC ₅₀ :	4,21 µmol/l	3,60 µg/ml
mittlere IC ₇₀ :	7,90 µmol/l	6,74 µg/ml
mittlere IC ₉₀ :	14,2 µmol/l	12,1 µg/ml

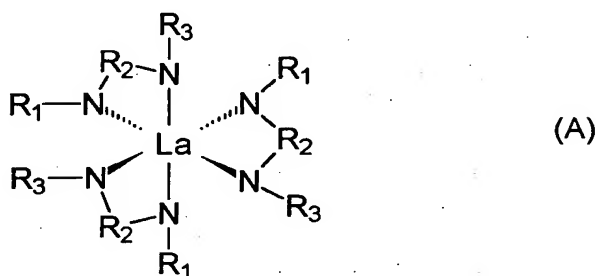
Dabei wurde eine Selektivität für Prostata- und kolorektales Karzinom beobachtet. Überdurchschnittliche Aktivitäten wurden weiters an zwei Mammarkarzinom-Zelllinien (MCF7, MDA468A) und einer kleinzelligen Bronchialkarzinom-Zelllinie (DMS 114) sowie an je einem Melanom-, Ovarial-, Nierenzell- und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom-Xenograft festgestellt.

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R eine Gruppe der allgemeinen Formel (A) ist



worin

R_1 und R_3 $C_1 - C_{10}$ -Alkyl, $C_3 - C_6$ -Cycloalkyl, $C_2 - C_{10}$ -Alkenyl, $C_6 - C_{14}$ -Aryl, oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, oder Wasserstoff ist;

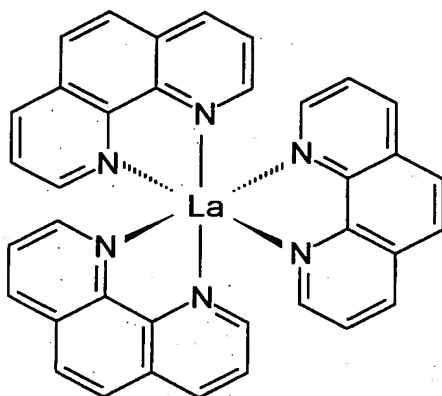
R_2 $C_1 - C_6$ -Alkylen, $C_3 - C_6$ -Cycloalkylen, $C_2 - C_6$ -Alkenylen, $C_6 - C_{14}$ -Arylen oder ein Heterocyclus, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist;

und R_1 und R_2 , oder R_2 und R_3 einen Heterocyclus bilden können, der gegebenenfalls weitere Stickstoffatome enthalten kann;

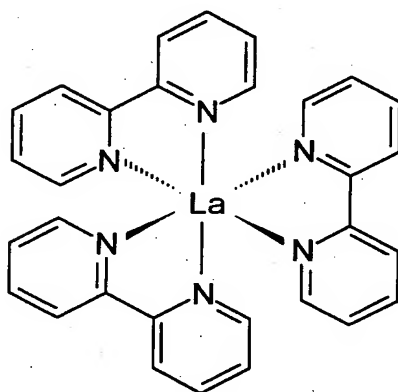
und

Y ein Metallhalogen, ein Halogen, ein Pseudohalogen, HCO_3 oder $R'COO$, worin R' $C_1 - C_6$ -Alkyl, $C_2 - C_6$ -Alkenyl oder Aryl, die jeweils substituiert oder unsubstituiert sein können, ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe R in der allgemeinen Formel (A)



3. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Gruppe R in der allgemeinen Formel (A)



4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin Y in der allgemeinen Formel (I) SCN ist.
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4.
6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen.

Zusammenfassung

Tumorhemmende Lanthanverbindungen

Die Erfindung betrifft Lanthanverbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen.